



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

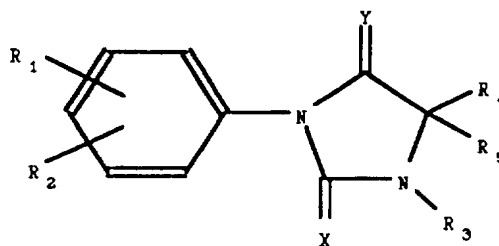
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 233/76, 233/72, 235/02, 233/78, 405/12, A61K 31/415	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/19064 (43) Date de publication internationale: 29 mai 1997 (29.05.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01846 (22) Date de dépôt international: 21 novembre 1996 (21.11.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/13836 22 novembre 1995 (22.11.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CLAUSSNER, André [FR/FR]; 62, rue Marc-Viéville, F-93250 Villemomble (FR). GOUBET, François [FR/FR]; 54, rue des Volontaires, F-75015 Paris (FR). TEUTSCH, Jean-Jacques [FR/FR]; Résidence Lavoisier, Bâtiment 3, 3, rue Lavoisier, F-93500 Pantin (FR). (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: NOVEL FLUORINATED OR HYDROXYLATED PHENYLIMIDAZOLIDINES HAVING ANTI-ANDROGENIC ACTIVITY, METHOD FOR PREPARING SAME, RESULTING INTERMEDIATES, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(54) Titre: NOUVELLES PHENYLIMIDAZOLIDINES FLUOREES OU HYDROXYLEES AYANT UNE ACTIVITE ANTI-ANDROGENIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, INTERMEDIAIRES OBTENUS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract

Products of formula (I), wherein R₁ and R₂ are particularly cyano and trifluoromethyl, R₃ is particularly alkyl, alkenyl or alkynyl, optionally substituted by one or more of halogen, cyano or hydroxyl, R₄ and R₅ either are particularly methyl optionally substituted by fluorine or form particularly a cyclohexyl radical, and X and Y are particularly oxygen, as well as salts and isomers thereof, are disclosed.



(I)

(57) Abrégé

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) dans laquelle R₁ et R₂ représentent notamment cyano et trifluorométhyle; R₃ représente notamment alkyle, alkényle ou alkynyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, cyano ou hydroxyle; R₄ et R₅ soit, représentent notamment méthyle éventuellement substitué par fluor, soit forment notamment un radical cyclohexyle; X et Y représentent notamment oxygène; ainsi que leurs sels et isomères.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

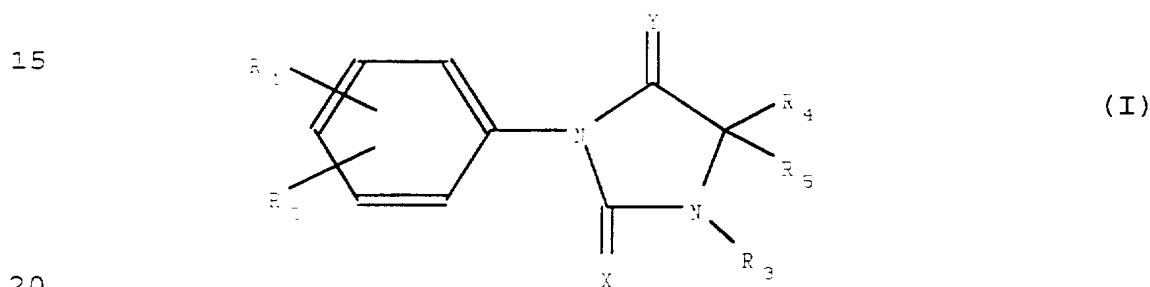
AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

NOUVELLES PHENYLIMIDAZOLIDINES FLUOREES OU HYDROXYLEES AYANT UNE ACTIVITE ANTI-ANDROGENIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, INTERMEDIAIRES OBTENUS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

5

La présente invention concerne de nouvelles phénylimi-
dazolidines fluorées ou hydroxylées, leur procédé de prépa-
ration, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application
à titre de médicaments, leur nouvelle utilisation et les
10 compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention a pour objet les produits de
formule (I) :



dans laquelle :

R_1 et R_2 , identiques ou différents, sont choisis parmi les
radicaux cyano, nitro, trifluorométhyle et les atomes
d'halogène,

25 R_3 représente un radical aryle, arylalkyle, alkyle, alkényle
ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 10
atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou
plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les
radicaux cyano, hydroxyle, alcoxy, carboxy, acyle et acyloxy,
30 dans lesquels, le cas échéant, les radicaux alkyle, alcoxy et
acyle sont linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 10
atomes de carbone, le radical carboxy est libre, salifié,
estérifié ou amidifié et le radical hydroxy est libre, esté-
rifié, éthérifié ou protégé,

35 R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un radical
alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de
carbone et éventuellement substitué par un atome d'halogène,
ou forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un

radical cyclique constitué de 3 à 7 chaînons et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

- 5 X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux
10 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,

- 15 On préfère les atomes de fluor, de chlore ou de brome.
- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle
20 ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, n-pentyle et n-hexyle,

- le terme radical alkényle linéaire ou ramifié désigne les
25 radicaux vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, 1-butényle, pentényle ou hexényle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

Parmi les radicaux alkényle, on préfère les valeurs vinyle, allyle, n-butényle ou isobutényle,

- 30 - le terme alkynyle désigne un radical linéaire ou ramifié ayant au plus 12 atomes de carbone tel que par exemple éthylnyle, propargyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle.

Parmi les radicaux alkynyle, on préfère ceux à 4 atomes de carbone et notamment le radical propargyle.

- 35 - le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme radical cyclique constitué de 3 à 7 chaînons et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote désigne d'une part un radical cycloalkyle qui désigne lui-même notamment les radicaux cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et d'autre part un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre tels que tout particulièrement les radicaux monocycliques hétérocycliques saturés comme par exemple les radicaux oxétannyle, oxolannyle, dioxanyle, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, azétidine, oxétanne et thiétanne.

- le terme radical acyle désigne de préférence les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle et benzoyle, mais également les radicaux valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle et carbamoyle,

- le terme radical acyloxy, désigne les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-dessus et par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy,

- le terme aryle désigne les radicaux aryles carbocycliques tels que phényle ou naphthyle et les aryles hétérocycliques monocycliques à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis de préférence parmi l'oxygène, le soufre et l'azote. Parmi les aryles hétérocycliques à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, thiényle, pyrrolyle, thiazolye, oxazolye, imidazolye, thiadiazolye, pyrazolye, isoxazolye, tétrazolye.

Parmi les aryles hétérocycliques à 6 chaînons, on peut citer les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

Parmi les radicaux aryles condensés, on peut citer les radicaux indolye, benzofurannyle, benzothiényle, quinoléinyle.

On préfère les radicaux phényle, tétrazolye et pyridyle.

- le terme arylalkyle désigne les radicaux résultant de la

combinaison des radicaux alkyle et des radicaux aryle cités ci-dessus.

On préfère les radicaux benzyle, phényléthyle, pyridyl-méthyle, pyridyléthyle ou tétrazolylméthyle.

5 Comme exemples particuliers de radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs halogènes, on peut citer les radicaux monofluoro-, chloro- ou bromo-méthyle, difluoro-, dichloro- ou dibromo-méthyle et trifluorométhyle.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I)
10 peuvent être libres, salifiés, estérifiés ou amidifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier.

On peut citer, par exemple :

- les radicaux carboxy salifiés par des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou
15 des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la
20 procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

On préfère les sels de sodium ou de potassium.

- les radicaux carboxy estérifiés par les radicaux alkyle
25 pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butoxy-, isobutoxy- et tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les
30 radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

35 On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxy-

méthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxy-carbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropoxy-carbonyloxy méthyle ou éthyle.

- 5 Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié on entend les groupes du type $-\text{CON}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ dans lesquels les radicaux R_6 et R_7 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical
10 alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle.

Parmi les groupes $-\text{CON}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ définis ci-dessus, on préfère ceux dans lesquels le radical $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ représente
15 le radical amino, mono ou diméthylamino.

Le radical $\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ peut également représenter un hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome supplémentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle. On préfère
20 les radicaux pipéridino ou morpholino.

Par radical hydroxyle estérifié, éthérifié ou protégé, on entend respectivement les radicaux $-\text{O}-\text{C}-\alpha_1$, $\alpha_2-\text{O}-\alpha_3$ ou $-\text{O}-\text{P}$,



formés à partir d'un radical hydroxyle $-\text{OH}$, selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et dans lesquels P représente un groupement protecteur, α_1 , α_2 et α_3 représentent notamment un radical alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle, ayant au plus 12 atomes
30 de carbone et éventuellement substitués ainsi qu'il est défini ci-dessus notamment pour R_3 .

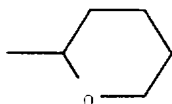
Des exemples de groupement protecteur P , ainsi que la formation du radical hydroxyle protégé, sont donnés notamment
35 dans le livre usuel de l'homme du métier : Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, imprimé en 1981 par Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons.

Le groupement de protection du radical hydroxyle que peut représenter P, peut être choisi dans la liste ci-dessous :

par exemple formyle, acétyle, chloroacétyle, bromoacétyle, 5 dichloroacétyle, trichloroacétyle, trifluoroacétyle, méthoxyacétyle, phénoxyacétyle, benzoyle, benzoylformyle, p-nitrobenzoyle. On peut citer également les groupements éthoxycarbonyle, méthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, $\beta\beta\beta$ -trichloroéthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, 10 1-cyclo propyléthoxycarbonyle, tétrahydropyrannyle, tétrahydrothiopyrannyle, méthoxytétrahydropyrannyle, trityle, benzylole, 4-méthoxybenzyle, benzhydryle, trichloroéthyle, 1-méthyl 1-méthoxyéthyle, phtaloyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle et pivaloyle, 15 phénylacétyle, phénylpropionyle, mésyle, chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, caprylyle, acryloyle, méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle.

P peut notamment représenter le radical

20



ou encore un dérivé du silicium tel que triméthylsilyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, 25 les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, 30 ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques 35 tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut citer plus particulièrement les sels formés avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

On peut rappeler que la stéréoisomérisation peut être définie comme l'isomérisation de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans les formes
5 bateau et chaise du cyclohexane et des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisation, dû aux arrangements
10 spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisation géométrique ou isomérisation cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés
15 indiqués ci-dessus.

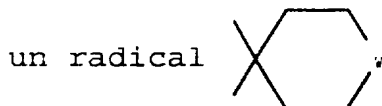
Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, on peut noter que :

- les atomes d'hydrogène, qui renferment les radicaux alkyle ou alkényle éventuellement substitués qui peut représenter
20 R_3 , peuvent être des atomes de deutérium,
- les atomes de fluor, qui peuvent représenter les atomes d'halogène, peuvent être un atome ^{18}F utile pour l'imagerie médicale.

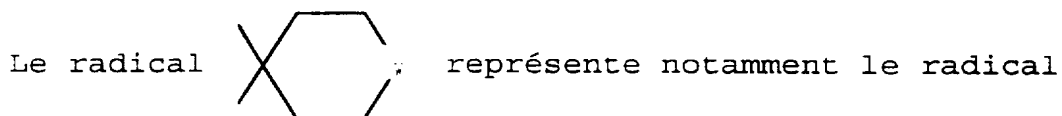
La présente invention a ainsi pour objet les produits de
25 formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent tous deux un atome de chlore, ou bien identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux cyano, nitro et trifluorométhyle,
 R_3 représente un radical phényle, pyridyle, phénylalkyle,
30 pyridylalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano, hydroxyle, alcoxy, acyle et acyloxy, dans lesquels le cas échéant, les
35 radicaux acyle et alcoxy sont linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et le radical hydroxyle est libre, estérifié ou protégé,
 R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un radical

méthyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, dioxane, ou



5 dans lequel W représente un atome d'oxygène, de soufre ou le radical -NH,
X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
10 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).



15 pipéridyle ou tétrahydropyranne.

La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

R₁ et R₂ représentent un radical cyano et un radical tri-
20 fluorométhyle,

R₃ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical cyano et le
25 radical hydroxyle libre, estérifié ou protégé,

R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent un radical méthyle éventuellement substitué par un atome de fluor, ou forment avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés

un radical cyclohexyle

X et Y représentent un atome d'oxygène,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

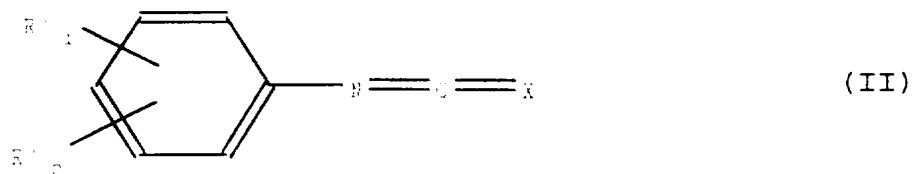
Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer plus précisément les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dont les noms suivent :

- 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(2-fluoroéthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 4-(2,5-dioxo-4,4-bis(fluorométhyl)-3-éthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 15 - 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 4-(3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-4,4-diméthyl-2,5-dione-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 4-[2,4-dioxo-1-(4-hydroxybutyl)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 20 yl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

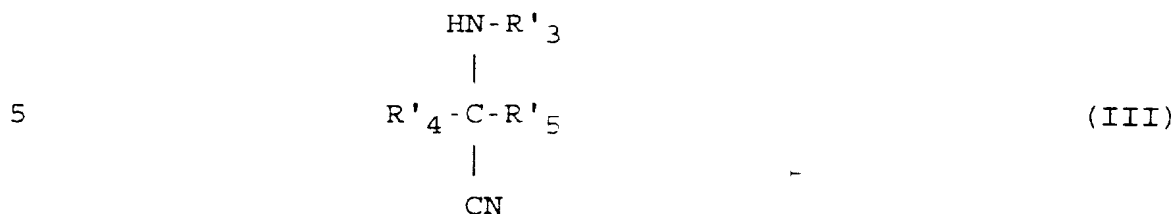
La présente invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :

30

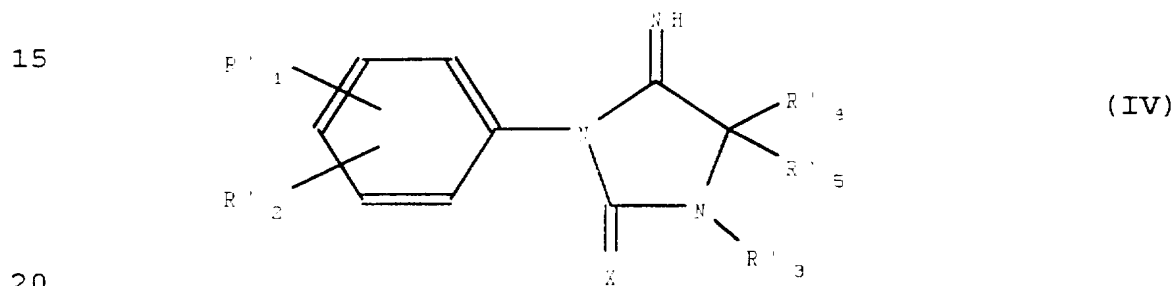


35 dans laquelle R'_1 et R'_2 ont les significations indiquées ci-dessus, respectivement pour R_1 et R_2 , dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et X a la signification indiquée ci-dessus, avec un produit

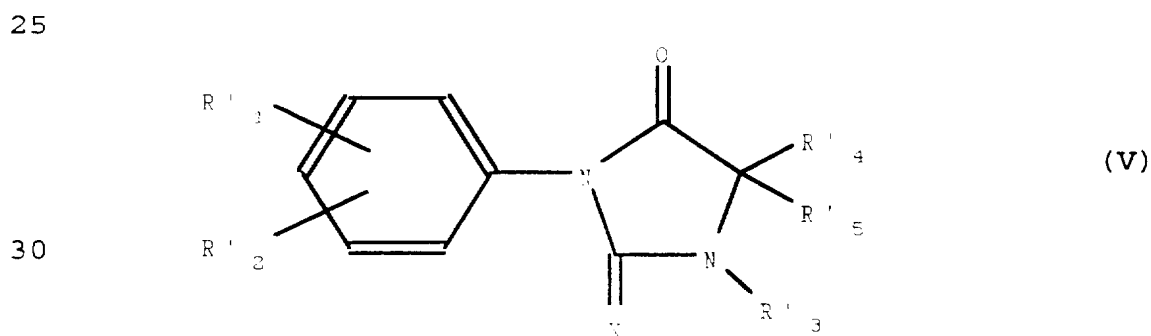
de formule (III) :



dans laquelle R'₃, R'₄ et R'₅ ont les significations indi-
 10 quées ci-dessus, respectivement pour R₃, R₄ et R₅ dans les-
 quelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuel-
 lement protégées, pour obtenir un produit de formule (IV) :



dans laquelle X, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ ont les significa-
 tions indiquées ci-dessus,
 que l'on transforme en un produit de formule (V) :



dans laquelle X, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ ont les
 35 significations indiquées ci-dessus,
 produits de formules (IV) et (V) que, si nécessaire ou si
 désiré, pour obtenir des produits de formule (I) telle que
 définie ci-dessus, l'on peut soumettre à l'une quelconque ou

plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) le cas échéant transformation du groupement $>C=S$ que peut représenter $>C=X$ en groupement $>C=O$,
- b) action sur les produits de formule (V) dans laquelle R'_3 5 représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule $Hal-R''_3$ dans laquelle R''_3 a les valeurs indiquées ci-dessus pour R_3 , à l'exception de la valeur hydrogène, et dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, et Hal représente un atome d'halogène pour 10 obtenir les produits correspondants, dans lesquels R'_3 est remplacé par R''_3 ,
- c) libération du radical OH que peut ou peuvent porter l'un ou les deux de R'_4 et R'_5 et/ou R'_3 ,
- d) estérification ou transformation du radical OH en radical 15 halogène,
- e) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs,
- f) le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,
- 20 g) réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

L'action des produits de formule (II) avec les produits 25 de formule (III) pour obtenir les produits de formule (IV) peut être effectuée dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane ou le dichloroéthane mais on peut également utiliser l'éther éthylique ou l'éther isopropylique.

On opère en présence d'une base tertiaire telle que la 30 triéthylamine ou encore la pyridine ou la méthyléthylpyridine.

Les éventuelles fonctions réactives qui sont éventuellement protégées, peuvent être notamment les fonctions hydroxy ou amino. On utilise pour protéger ces fonctions des groupes 35 ments protecteurs usuels. On peut citer par exemples les groupements protecteurs suivants du radical amino : tert-butyle, tert-amyle, trichloroacétyle, chloroacétyle, benzhydryle, trityle, formyle, benzyloxycarbonyle, terbutyloxy-

carbonyle.

Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut citer par exemple les radicaux tétrahydropyrannyle, triméthylsilyle, triphénylméthyle ou tert-butyl diméthylsilyle.

5 Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas limitative et que d'autres groupements protecteurs, par exemple connus dans la chimie des peptides peuvent être utilisés. Une liste de tels groupements protecteurs se trouve par exemple dans le brevet français BF 2.499.995 dont le
10 contenu est incorporé ici par référence.

Dans le produit de formule (III), R_4 et R_5 peuvent former un radical cyclique avec l'atome de carbone qui les porte tel que notamment un radical cyclohexyle.

Egalement, dans le produit de formule (III), l'un ou les
15 deux de R_4 et R_5 peut ou peuvent porter un radical hydroxyle qui peut être protégé notamment en -O-tétrahydropyrannyle (OTHP).

La réaction du produit de formule (II) telle que définie ci-dessus avec un produit de formule (III) tel que défini ci-
20 dessus pour donner le produit de formule (IV) correspondant, peut alors être réalisée notamment en présence de chlorure de méthylène à une température d'environ -30°C .

Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées selon les méthodes usuelles
25 connues de l'homme du métier ou, par exemple, comme indiqué dans le brevet BF 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse acide à l'aide des acides choisis parmi les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide
30 chlorhydrique.

La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement $>\text{C}=\text{NH}$ en groupement carbonyle pour transformer notamment le produit de formule (IV) en produit de formule (V) est effectuée de préférence à l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique
35 aqueux, par exemple au reflux.

L'action sur les produits de formule (V) du réactif de formule $\text{Hal}-\text{R}''_3$ est effectuée en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium ou de potassium. On peut opérer

par réaction de transfert de phase en présence de sels d'ammonium quaternaires tels que les sels de tétrabutyl ammonium dihydrogénophosphate.

La transformation du radical OH en radical halogène peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que notamment dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofur et action d'un dérivé halogéné tel que notamment, lorsque l'atome d'halogène est un atome de fluor, le diéthylaminosulfure trifluorure (DAST).

On peut également faire agir au préalable de l'anhydride triflique pour obtenir le triflate correspondant que l'on échange ensuite avec le fluorure correspondant ainsi qu'il est décrit ci-après dans les exemples et notamment par action du fluorure de tétrabutylammonium.

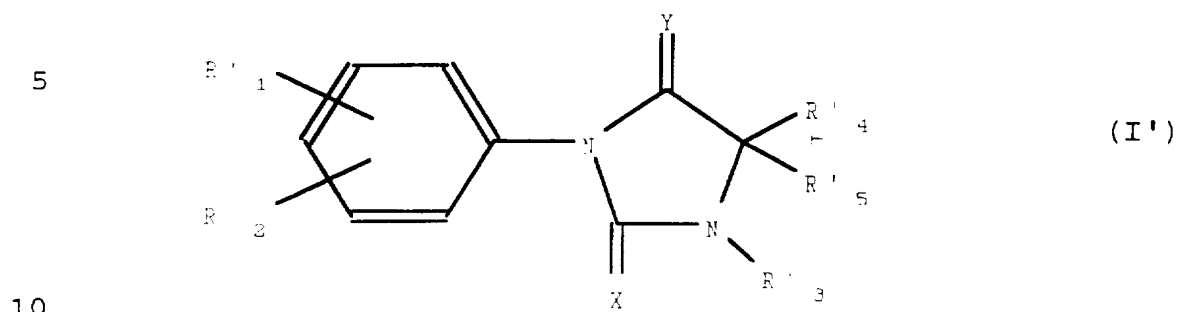
Lorsque l'atome d'halogène est un atome de brome, de chlore ou d'iode, on peut agir selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier telle que notamment par action, en présence de triphénylphosphine, de l'agent halogénant correspondant tel que par exemple le tétrabromure de carbone, le tétrachlorure de carbone ou encore de l'iode.

L'estérification éventuelle des produits de formule (IV), (V) ou (I) telles que définies ci-dessus, qui comportent un ou plusieurs radicaux OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhydride acétique en présence d'une base telle que la pyridine.

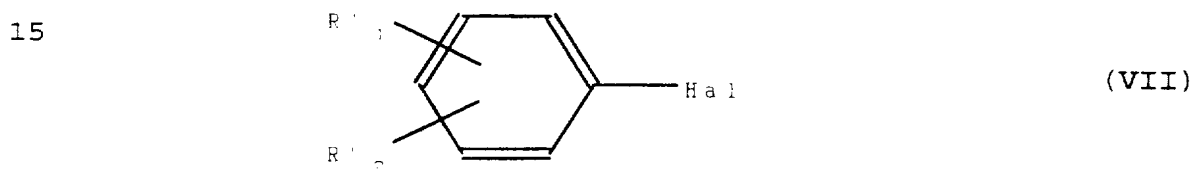
L'estérification ou la salification éventuelle des produits de formule (IV), (V) ou (I) telles que définies ci-dessus, qui comportent un ou plusieurs groupements COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

- L'amidification éventuelle des produits de formule (IV), (V) ou (I) telles que définies ci-dessus, qui comportent un radical COOH est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser une amine primaire ou secondaire sur un dérivé fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

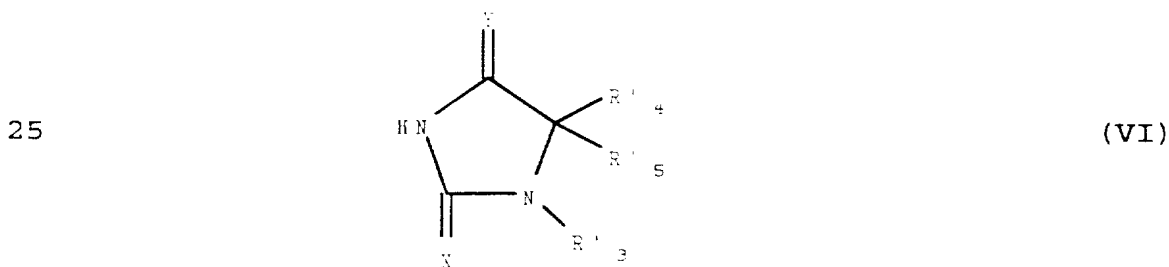
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I') :



dans laquelle X, Y, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ sont tels que définis comme ci-dessus, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (VII) :



dans laquelle R'₁ et R'₂ ont les significations précédentes et Hal représente un atome d'halogène avec un produit de formule (VI) :



dans laquelle X, Y, R'₃, R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

En ce qui concerne les produits de formule (VI), le terme Hal désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de brome ou d'iode.

35 Les conditions réactionnelles d'un tel procédé sont notamment celles décrites dans EP 0494819.

Les produits objet de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, notamment ils se

fixent sur le récepteur des androgènes et ils présentent une activité anti-androgénique.

Des tests donnés dans la partie expérimentale illustrent ces propriétés.

5 Ces propriétés rendent les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, de la présente invention utilisables comme médicaments principalement pour :

- le traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que l'hypertrophie bénigne de la prostate, seul ou en
10 association avec des analogues de la LHRH. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de tumeurs bénignes ou malignes possédant des récepteurs aux androgènes et plus particulièrement les cancers du sein, de la peau, des ovaires, de la vessie, du système lymphatique, du rein et du
15 foie,

- le traitement d'affections cutanées tel que l'acné, l'hyperséborrhée, l'alopécie ou l'hirsutisme. Ces produits peuvent donc être utilisés en dermatologie seuls ou en association avec des antibiotiques tels que les dérivés des
20 acides azélaïque et fusidique, l'érythromycine, ainsi que des dérivés de l'acide rétinoïque ou un inhibiteur de la 5 α -réductase tel que le (5 α , 17 β)-1,1-diméthyléthyl 3-oxo 4-aza-androst-1-ène 17-carboxamide (ou Finastéride, Merck 11ème ed.) pour le traitement de l'acné, l'alopécie ou l'hirsutisme.
25 me. Ils peuvent également être associés à un produit stimulant la croissance des cheveux tel que le Minoxidil pour le traitement de l'alopécie.

Les produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, sous forme radioactive (tritium, carbone 14, iode 125
30 ou fluor 18) peuvent encore être utilisés comme marqueurs spécifiques des récepteurs aux androgènes. Ils peuvent aussi être utilisés en diagnostic en imagerie médicale.

Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire
35 pour le traitement de troubles comportementaux tel que l'agressivité, d'affection androgénodépendantes, tel que le circum anum chez le chien et de tumeurs présentant des récepteurs aux androgènes. Ils peuvent également être

utilisés pour provoquer une castration chimique chez l'animal.

L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet l'application à titre de médicaments des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

R_1 et R_2 représentent un radical cyano et un radical trifluorométhyle,

R_3 représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical cyano et le radical hydroxyle libre, salifié ou protégé,

R_4 et R_5 soit, identiques ou différents, représentent un radical méthyle éventuellement substitué par un atome de fluor,

soit forment avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical cyclohexyle

X et Y représentent un atome d'oxygène,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I).

L'invention a également pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits suivants :

- 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(2-fluoroéthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 4-(2,5-dioxo-4,4-bis(fluorométhyl)-3-éthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(4-hydroxy-2-butyn-1-

yl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 4-(3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 4-[2,4-dioxo-1-(4-hydroxybutyl)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile,
lesdits produits de formule (I) étant, sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I).

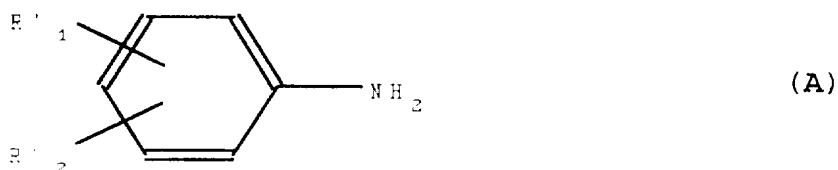
Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule (I), telle que définie ci-dessus.

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

Les produits de formule (II) utilisés au départ de l'invention peuvent être obtenus par action du phosgène lorsque X représente un atome d'oxygène ou du thiophosgène lorsque X représente un atome de soufre sur l'amine correspondante de formule (A) :



dans laquelle R'_1 et R'_2 ont les significations indiquées ci-dessus.

Un produit de ce type est notamment décrit dans le brevet français BF 2.329.276.

10 Des amines de formule (A) sont décrites dans le brevet européen EP 0.002.892 ou le brevet français BF 2.142.804.

Les produits de formule (III) sont connus ou peuvent être préparés à partir de la cyanhydrine correspondante selon le procédé décrit dans les publications : J. Am. Chem. Soc. 15 (1953), 75, 4841, BEIL I 4 526 ou J. Org. Chem. 27 2901 (1962).

Les produits de formule (III) dans lesquels R'_3 est différent d'un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un produit de formule R''_3 Hal sur le 2-cyano 2-amino 20 propane dans les conditions énoncées ci-dessus pour l'action de R''_3 Hal sur les produits de formule (V). Un exemple de préparation de ce type est décrit dans la référence :
- Jilek et Coll. Collect. Czech. Chem. Comm. 54(8) 2248 (1989).

25 Les produits de formules (VII) et (VI), utilisés au départ du procédé indiqué ci-dessus, pour l'obtention de produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

30 La préparation de produits de formule (VI) est décrite notamment dans les publications suivantes :

- Zhur. Prékklad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)
 - Tétraédron 43, 1753 (1987)
 - J. Org. Chem. 52, 2407 (1987)
 - 35 - Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)
 - J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)
- ou dans les brevets :
- allemand DRP 637.318 (1935)

- européen EP 0.130.875
- japonais JP 81.121.524.

Les produits de formule (VI) qui sont des dérivés de l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la littérature comme par exemple dans les articles suivants :

- J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19(4), p. 209-16 (1967)
 - Khim. Farm. Zh., 67, Vol. 1 (5) p. 51-2
 - Brevet allemand 2.217.914
 - Brevet européen 0.091.596
- 10 - J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, p. 219-21 (1974).

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits industriels nouveaux utilisables comme intermédiaires pour la préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, les produits de formules (IV) et (V) telles que définies ci-dessus et notamment les produits de formule (V) dans lesquels R_4 et R_5 représentent un radical alkyle substitué par un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé.

20 La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que de l'hypertrophie bénigne de la prostate, seul ou
25 en association avec des analogues de la LHRH, au traitement d'affections cutanées tel que l'acné, l'hyperséborrhée, l'alopécie ou l'hirsutisme ou en diagnostic en imagerie médicale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toute-
30 fois la limiter.

Préparation 1 : 4-isocyanate de 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

A 33,6 ml d'une solution toluénique de phosgène à 1,93 M/l refroidie à 0/5°C, on ajoute en 20 minutes 10 g de
35 4-cyano 3-(trifluorométhyl) aniline (décrite dans le brevet européen EP 0.002.892) en solution dans 30 ml d'acétate d'éthyle. On agite 30 minutes à cette température puis laisse remonter à 25°C. On chauffe jusqu'à distillation en compen-

sant le volume distillé par du toluène jusqu'à ce que la température de distillation atteigne 110°C. On maintient le reflux jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique (soit 4 heures 30). On ramène à température ambiante, essore 5 l'insoluble sur sulfate de sodium sous atmosphère inerte, rince par trois fois 10 ml de toluène et évapore à sec sous pression réduite. Après chauffage à 60°C pendant 1 heure, on revient à température ambiante sous atmosphère inerte et obtient 11,6 g de produit attendu.

10 ANALYSES :

Infra-rouge (cm^{-1})

-N=C=O 2268

-CN 2233

EXEMPLE 1 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(2-fluoro-
15 éthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

STADE 1 : 1,3 bis [(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] 2-propanone

On introduit 9 g de 2,5-dihydroxy-1,4-dioxane-2,5-diméthanol dans 60 ml de dioxanne et porte la suspension à environ 70°C pendant 15 minutes puis ramène à la température
20 ambiante. On ajoute alors 20 ml de 3,4-dihydro 2H-pyran et 300 mg d'acide paratoluène sulfonique monohydraté et maintient la température à environ 40°C puis laisse 16 heures à température ambiante. On verse alors sur un mélange de 300 ml de bicarbonate de sodium solution saturée + 10 ml de tri-
25 éthylamine et extrait 4 fois au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau salée et sèche. Après purification par passage sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2 à 0,5 % de triéthylamine, on obtient 17 g de produit attendu (sirop jaune pâle).

30 ANALYSES :

IR CHCl_3 (cm^{-1})

Absence OH

O=C 1736

STADE 2 : 2-amino-3-((tétrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy)-2-
35 (((tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy)-méthyl)-propanenitrile

On introduit 5,6 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 8 ml d'ammoniaque, amène à environ -5°C et ajoute successivement 1,58 g de chlorure d'ammonium et 1,23 g de

cyanure de sodium et laisse remonter à température ambiante environ 40 minutes puis chauffe à $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ sous agitation pendant une nuit. On ramène à température ambiante et extrait 3 fois au chloroforme, lave la phase organique à l'eau salée et sèche. Après purification sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate d'éthyle : 3-7 à 0,5 % de triéthylamine, on obtient 4,41 g de produit attendu (sirop jaune pâle).

ANALYSES :

IR CHCl_3 (cm^{-1})

10 -CN 2235
NH₂ 3390-3317

STADE 3 : 4-(5-imino-2-oxo-4,4-bis(((tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy)-méthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

15 On introduit 570 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 5 ml d'éther isopropylique et 0,28 ml de triéthylamine et amène à -30°C puis ajoute en une heure une solution de 12,6 ml de 1,2-dichloroéthane contenant 2,32 g du produit obtenu à la préparation 1. On ajoute 4 ml de chlorure de méthylène puis laisse remonter à température ambiante, laisse environ 2 heures et sèche. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 9-1, on obtient 700 mg de produit attendu.

ANALYSES :

25 IR CHCl_3 (cm^{-1})
NH 3442-3317
-CN 2235
C=O 1757
C=N 1670

30 Aromatique 1614-1575-1505

STADE 4 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 300 mg du produit obtenu au stade 3 ci-dessus dans 3 ml de méthanol et 1,5 ml d'acide chlorhydrique 2N et porte à reflux pendant 1 h 30. On ramène à température ambiante, verse sur 5 ml de bicarbonate, extrait 4 fois à l'acétate d'éthyle puis lave au chlorure de sodium solution saturée et sèche. On ajoute 5 ml de méthanol et purifie sur

silice avec pour éluant chlorure de méthylène-méthanol : 9-1. On reprend dans 20 ml d'isopropanol à reflux puis concentre et obtient 225 mg de produit attendu (cristaux blancs).

F = 207-208°C.

5 ANALYSES :

IR NUJOL (cm^{-1})

OH/NH 3525-3365-3250

CN 2240

C=O 1778-1738

10 Aromatique 1618-1578-1506

STADE 5 : 4-[4,4-bis[((tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)méthyl]-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 331 mg du produit obtenu au stade 4 ci-dessus, 4 ml de tétrahydrofuranne, 1 ml de 3,4-dihydro-2H-pyran et 16 mg d'acide p. toluène sulfonique, H_2O . Après 35 mn, on verse sur 10 ml de bicarbonate de sodium + 1 ml de triéthylamine et extrait au chloroforme 3 x 10 ml, lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. Après chromatographie sur silice avec pour 20 éluant chlorure de méthylène-acétone : 9-1, on obtient 500 mg de produit attendu (mousses friables blanches).

ANALYSES :

IR (CHCl_3) cm^{-1}

Absence OH,

25 =C-NH 3440

C≡N 2236

>C=O 1791-1736

Aromatiques 1615-1576-1505

STADE 6 : 4-(3-(2-fluoroéthyl)-4,4-bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

30 A) Condensation du 2-bromo-1-fluoro-éthane

On introduit 530 mg d'hydrure de sodium à 50 % et ajoute goutte à goutte en ~ 40 mn, 5 g du produit obtenu au stade 5 ci-dessus, 30 ml de diméthylsulfoxyde séché sur siliporite et 35 rince avec 2 ml de diméthylsulfoxyde. 20 mn après cessation du dégagement d'hydrogène, on ajoute en 1 fois, 1,1 ml de 2-bromo-1-fluoroéthane. Après 2 h 30 de réaction, on verse sur 250 ml d'eau contenant 1 g de phosphate monopotassique,

extrait 4 fois à l'éther, lave la phase organique à l'eau puis à l'eau salée, sèche et évapore à sec. On purifie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 92,5-7,5 et obtient ainsi 5,31 g de produit attendu (mousses 5 friables blanches).

ANALYSES :

IR (CHCl_3) cm^{-1}

Absence OH et NH

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2238

10 >C=O 1783-1728

Aromatiques 1616-1575-1505

b) Hydrolyse des éthers tétrahydropyranniques

On reprend 550 mg de produit obtenu ci-dessus en a) par 6 ml de méthanol, 2 ml d'acide chlorhydrique (2N) et porte la 15 solution obtenue à 40°C pendant 40 mn. On verse alors sur 15 ml de bicarbonate de sodium solution saturée, extrait 4 fois à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec. On purifie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 8-2 et obtient ainsi 351 mg de produit attendu. 20 (cristaux blancs) F = 138-139°C.

ANALYSES :

M.A.	% calculés	trouvés
------	------------	---------

C	48,09	48,1
---	-------	------

H	3,49	3,5
---	------	-----

25 F	20,25	19,9
------	-------	------

N	11,20	11,5
---	-------	------

I.R. Nujol (cm^{-1})

OH/NH 3580-3505

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2245

30 >=O 1778-1716

Aromatiques 1616-1580-1512

STADE 7 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(2-fluoroéthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 1 ml de tétrahydrofuranne, refroidit à 35 -50°C et ajoute goutte à goutte en ~ 1 mn, 0,66 ml de diéthylamino trifluorosulfure puis en 5 mn à cette température, 375 mg du produit obtenu au stade 6 ci-dessus et 4 ml de tétrahydrofuranne. On rince avec 0,5 ml de tétrahydro-

furanne et porte à $\approx 30^{\circ}\text{C}$. Après 1 h, on verse lentement sur 50 ml de bicarbonate de sodium solution saturée + 10 g de glace, extrait 3 fois au chloroforme, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore à sec. On purifie sur silice 5 avec pour éluant chlorure de méthylène-cyclohexane : 9-1 et obtient ainsi 337 mg de produit attendu (cristaux blancs).
F = $136-137^{\circ}\text{C}$.

ANALYSES :

M.A.	% calculés	trouvés
10 C	47,50	47,5
H	2,92	2,8
F	30,06	29,9
N	11,08	11,0
IR (CHCl_3) (cm^{-1})		
15 $\text{C}\equiv\text{N}$	2295	
$>=\text{O}$	1787-1736	
Aromatiques 1617-1577-1505		

EXEMPLE 2 : 5,5-bis(fluorométhyl)-3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl) phényl)-2,4-dioxo-1-imidazolidineacétonitrile

20 STADE 1 : 5,5-bis[[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]méthyl]-3-[4-cyano-3-(trifluorométhyl) phényl]-2,4-dioxo-1-imidazole-acétonitrile

On introduit 0,504 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, 5 g du produit obtenu au stade 5 de l'exemple 1 dans 25 40 ml de diméthylformamide sur siliporite, rince avec du diméthylformamide et 20 minutes après, ajoute 0,8 ml de bromoacétonitrile dans 1 ml de diméthylformamide anhydre. Après 50 minutes d'agitation, on verse sur 2 g de phosphate monosodique et 120 ml d'eau + glace, extrait à l'éther, lave 30 avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 96-4, on obtient ≈ 5 g de produit attendu (mousse).

ANALYSES :

35 IR (CHCl_3)	cm^{-1}
Absence de $\text{O}=\text{C}-\text{NH}$	
$\text{C}\equiv\text{N}$	2238
$>\text{C}=\text{O}$	1790-1735

Aromatiques 1615-1576-1505

STADE 2 : 5,5-bis(hydroxyméthyl)-3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl) phényl)-2,4-dioxo-1-imidazolidineacétonitrile

On introduit 4,68 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus en solution dans 50 ml de méthanol, 8,8 ml d'acide chlorhydrique et porte au reflux pendant 30 minutes. On ajoute 60 ml d'eau glacée, extrait à l'éther, lave la phase éthérée avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 85-15 puis 8-2, on reprend les cristaux obtenus avec 10 ml de chlorure de méthylène, essore et sèche. On obtient ainsi 2,26 g de produit attendu. (cristaux blancs). F = 157-158°C.

ANALYSES :

15 M.A.	% calculés	trouvés
C	48,92	49,0
H	3,01	2,8
F	15,48	15,6
N	15,21	15,2

20 I.R. Nujol (cm^{-1})

Absorption OH/NH 3582-3455

C \equiv N 2240

>C=O 1782-1726

Aromatiques 1610-1574-1504

25 STADE 3 : 5,5-bis(fluorométhyl)-3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl) phényl)-2,4-dioxo-1-imidazolidineacétonitrile

On introduit 1 ml de tétrahydrofuranne, refroidit à -50°C et ajoute 0,66 ml de DAST puis 0,368 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, en solution dans 5 ml de tétrahydrofuranne anhydre et rince avec 0,5 ml de tétrahydrofuranne. On laisse revenir à température ambiante puis maintient 30 minutes à 30°C. On verse lentement sur 30 ml d'hydrogénocarbonate de sodium, glace, extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche. Après purification sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène, on obtient 0,321 g de produit attendu (cristaux blancs).

F = 125°C.

ANALYSES :

M.A.	% calculés	trouvés
C	48,40	48,3
H	2,44	2,3
5 F	25,52	25,2
N	15,05	15,1
I.R. Nujol (cm^{-1})		
C \equiv N	2238	
>C=O	1788-1736	
10 Aromatiques	1616-1578-1508	

EXEMPLE 3 : 4-(2,5-dioxo-4,4-bis(fluorométhyl)-3-éthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

STADE 1 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-3-éthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

- 15 On procède comme en a) et b) du stade 6 de l'exemple 1 à partir de 110 mg d'hydrure de sodium 50 %, 1 g du produit obtenu au stade 5 de l'exemple 1, 5 ml de diméthylformamide et 0,24 ml d'iodure d'éthyle. On obtient ainsi 1,1 g de produit que l'on reprend par 0,2 ml de méthanol et 4 ml
- 20 d'acide chlorhydrique (2N). On obtient ainsi 608 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 155-156°C.

ANALYSES :

M.A.	% calculés	trouvés
C	50,42	50,5
25 H	3,95	3,9
F	15,95	15,6
N	11,76	11,6
I.R. Nujol (cm^{-1})		
Absorption OH/NH \approx 3330		
30 C \equiv N	2238	
C=O	1784-1722	
Aromatiques	1620-1580-1510	

STADE 2 : 4-(2,5-dioxo-4,4-bis(fluorométhyl)-3-éthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

- 35 On procède comme au stade 7 de l'exemple 1, à partir de 1 ml de tétrahydrofuranne, 0,66 ml de diéthylaminotrifluoro-sulfure et 349 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 4 ml de tétrahydrofuranne. On obtient ainsi 319 mg de produit

attendu. (cristaux blancs) F = 129-130°C.

ANALYSES :

M.A.	% calculés	trouvés
C	49,89	50,0
5 H	3,35	3,2
F	26,29	25,95
N	11,63	11,6
I.R. CHCl ₃ (cm ⁻¹)		
C≡N	2238	
10 >=O	1787-1734	
Aromatiques	1615-1578-1505	

EXEMPLE 4 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(1-méthyl-éthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

STADE 1 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-3-(1-méthyl-éthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On procède comme en a) et b) du stade 6 de l'exemple 1 à partir de 110 mg d'hydrure de sodium 50 %, 1 g du produit obtenu au stade 5 de l'exemple 1, 5,5 ml de diméthylsulfoxyde et 0,3 ml d'iodure d'isopropyle. On obtient 1,1 g de produit

20 que l'on reprend par 12 ml de méthanol et 4 ml d'acide chlorhydrique 2N. On obtient ainsi 574 mg de produit attendu (cristaux blancs).

F = 172-173°C.

ANALYSES :

25 M.A.	% calculés	trouvés
C	51,75	51,9
H	4,34	4,1
F	15,35	15,2
N	11,32	11,2
30 I.R. nujol (cm ⁻¹)		
OH/NH	3390	
C≡N	2240	
>=O	1782-1720	
Aromatiques	1618-1575-1508	

35 STADE 2 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(1-méthyl-éthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On procède comme au stade 7 de l'exemple 1, à partir de 1 ml de tétrahydrofuranne, 0,66 ml de diéthylaminotrifluoro-

sulfure et 316 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 4 ml de tétrahydrofuranne. On obtient ainsi 298 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 153-154°C.

ANALYSES :

5 M.A.	% calculés	trouvés
C	51,21	51,1
H	3,76	3,6
F	25,01	24,9
N	11,20	11,3

10 I.R. CHCl₃ (cm⁻¹)

C≡N	2238
C=O	1787-1734
Aromatiques	1616-1578-1505

EXEMPLE 5 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(2-propynyl)

15 1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

STADE 1 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-3-(2-propynyl)
1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On procède comme en a) et b) du stade 6 de l'exemple 1 à partir de 420 mg d'hydrure de sodium à 50 %, 3,86 g du produit obtenu au stade 5 de l'exemple 1, 15 ml de diméthylformamide et 1,30 g de bromure de propargyle, dans 2 ml de diméthylformamide. On obtient 3,872 g de produit que l'on reprend par 18 ml de méthanol et 6 ml d'acide chlorhydrique 2N. On obtient ainsi 993 mg de produit attendu (cristaux
25 blancs). F = 125-126°C.

ANALYSES :

M.A.	% calculés	trouvés
C	52,32	52,4
H	3,29	3,2
30 F	15,52	15,5
N	11,44	11,4

I.R. nujol (cm⁻¹)

OH/NH	3495-3360
C≡CH	3308
35 C≡N	2236
C=O	1784-1730
Aromatiques	1666-1576-1506

STADE 2 : 4-[4,4-bis[[[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]méthyl]

2,5-dioxo-3-(2-propynyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 500 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 8 ml de chlorure de méthylène, 1,2 ml de pyridine, 5 61 mg de 4-diméthylaminopyridine, amène à $\approx -10^{\circ}\text{C}$, ajoute 1 ml d'anhydride triflique et laisse agir à 0°C pendant environ 45 minutes. On verse alors sur 20 ml de bicarbonate de sodium, extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée et sèche. On obtient ainsi 982 mg de produit attendu
10 (mousses friables inertes).

STADE 3 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl) 2,5-dioxo-3-(2-propynyl) 1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 982 mg du produit brut obtenu au stade 2 ci-dessus, 8 ml de tétrahydrofuranne et ajoute en ~ 5 mn, une
15 solution 1,1 M dans le tétrahydrofuranne de 3 ml de fluorure de tétrabutylammonium. Après 30 mn, on verse sur 25 ml de bicarbonate de sodium au 1/2, extrait 3 fois au chlorure de méthylène, lave à l'eau et sèche. On effectue une première purification sur silice avec pour éluant chlorure de
20 méthylène-acétone : 99-1, puis une seconde purification sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3. On obtient ainsi après évaporation des fractions et trituration dans l'éther, 252 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = $126-127^{\circ}\text{C}$.

25 ANALYSES :

M.A.	% calculés	trouvés
C	51,76	52,0
H	2,71	2,7
F	25,58	25,3
30 N	11,32	11,1
I.R. CHCl_3 (cm^{-1})		
$\equiv\text{CH}$	3307	
$\text{C}\equiv\text{N}$	2238	
$\text{C}=\text{O}$	1792-1738	
35 Aromatiques	1615-1575-1505	

EXEMPLE 6 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

STADE 1 : 4-[3-[4-(acétyloxy)-2-butyn-1-yl]-4,4-bis[[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]méthyl]-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 416 mg d'hydruure de sodium 50 % et goutte à 5 goutte 4 g du produit obtenu au stade 5 de l'exemple 1, 15 ml de diméthylformamide et rince avec 1 ml de diméthylformamide. 10 mn après la fin du dégagement d'hydrogène, on ajoute 3,2 g d'acétate de 4-bromo-2-butyne-1-ol préparé comme décrit dans J. W. Lown GENE 149, 81 (1994) et 2 ml de diméthylformamide, 10 et rince avec 0,5 ml de diméthylformamide. Après 1 heure 30, on verse sur 100 ml d'eau contenant 0,5 g de phosphate mono potassique, extrait 4 fois à l'éther, lave la phase organique à l'eau et à l'eau salée et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène- 15 acétone : 95-5 et obtient 4,47 g de produit attendu (résine orange).

ANALYSES :

I.R. CHCl_3 (cm^{-1})

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2236

20 $>=\text{O}$ 1735-1729

Aromatiques 1616-1575-1505

STADE 2 : 4-[3-[4-(acétoxy)-2-butyn-1-yl]-4,4-bis[[(hydroxyméthyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

25 On introduit 4,4 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 14 ml de tétrahydrofuranne, 28 ml d'acide acétique, 7 ml d'eau et chauffe à $60^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ pendant 4 heures. On évapore l'acide acétique, ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle, lave au bicarbonate et sèche. Après chromatographie sur silice 30 avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 85-15, on obtient 1,99 g de produit attendu (mousses blanches).

ANALYSES :

I.R. CHCl_3 (cm^{-1})

OH 3618-3548

35 $\text{C}\equiv\text{N}$ 2235

$>=\text{O}$ 1784-1729

Aromatiques 1617-1607-1572-1505

STADE 3 : 4-[3-[4-(acétoxy)-2-butyn-1-yl]-4,4-bis(fluoro-

méthyl)-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On procède comme aux stades 2 et 3 de l'exemple 5, à partir de 439 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 6 ml de chlorure de méthylène, 1,35 ml de 2,6-lutidine, 50 mg de 4-diméthylaminopyridine et ajoute à la température de 0 à 5°C, 1 ml d'anhydride trifluorométhane sulfonique. On laisse agir 1 heure à cette température puis verse sur un mélange de 50 ml de bicarbonate de sodium-acétate d'éthyle : 1-1, 10 décante, lave à l'eau salée et sèche. Puis on reprend le produit par 6 ml de tétrahydrofuranne, et ajoute une solution 1,1 M de 2,3 ml de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofuranne. On verse sur 60 ml de bicarbonate de sodium-acétate d'éthyle : 1-1, décante, lave à l'eau salée et 15 sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-5, on obtient 177 mg de produit attendu (résine).

ANALYSES :

I.R. CHCl_3 (cm^{-1})

20 C=N	2238
>=O	1792-1757
Aromatiques	1615-1575-1505

STADE 4 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzo- 25 nitrile

On introduit 1 g du produit obtenu au stade 3 ci-dessus, 18 ml de méthanol et 4,5 ml d'acide chlorhydrique 2N puis laisse 1 h 30 à 50°C. On ramène ensuite à température ambiante, verse sur 30 ml de bicarbonate de soude, extrait à 30 l'acétate d'éthyle 3 fois, lave à l'eau salée et sèche. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 85-15, on obtient 780 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 131-132°C

ANALYSES :

35 I.R. CHCl_3 (cm^{-1})

OH	3610
C=N	2238
>=O	1792-1736

Aromatiques 1615-1576-1505

EXEMPLE 7 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-méthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 1 ml de tétrahydrofuranne, amène à -30°C, 5 ajoute 3,24 ml de diéthylaminotrifluorosulfure, puis 0,12 g du produit de l'exemple 24 de FR 2715402 et rince avec 0,5 ml de tétrahydrofuranne, puis laisse remonter à température ambiante et porte à +30°C. Après 40 mn, on verse sur le mélange de 5 g de glace dans 20 ml de bicarbonate de sodium, 10 extrait 5 fois au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau salée et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 99-1 et obtient ainsi 111 mg de produit attendu (critaux blancs). F = 137-138°C.

15 **ANALYSES :**

M.A.	% calculés	trouvés
C	48,42	48,2
H	2,90	2,8
F	27,35	26,9
20 N	12,10	11,9
I.R. CHCl ₃ (cm ⁻¹)		
C≡N	2235	
>=O	1790-1735	
Aromatiques	1617-1580-1505	

25 **EXEMPLE 8 : 4-(3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-4,4-diméthyl-2,5-dione-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile**

a) Condensation de la chaîne 4-tertbutyldiméthylsiloxy-2-butyne

On introduit 103 mg d'hydrure de sodium à 50 %, ajoute 30 570 mg du produit de l'exemple 8 de EP 0494819, 3,5 ml de diméthylformamide et rince avec 0,5 ml de diméthylformamide. 20 mn après cessation du dégagement d'hydrogène, on ajoute 0,5 g de 1-bromo-4-tertbutyldiméthylsiloxy-2-butyne préparé comme il est indiqué dans J.W. Lown et Coll. GENE 149, 81 35 (1994) et porte à 40°C. Après 50 mn, on verse sur 40 ml d'eau contenant ~ 0,5 g de phosphate monopotassique, extrait 4 fois à l'éther, lave la phase organique à l'eau puis à l'eau salée et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour

éluant chlorure de méthylène-acétone : 98-2 et obtient 732 mg de sirop pâle.

b) Hydrolyse de l'éther silylé

On reprend les 732 mg de produit obtenu en a) ci-dessus 5 par 7,5 ml de méthanol et 1,5 ml d'acide chlorhydrique 2N.

Après 40 mn, on verse sur 30 ml de bicarbonate de sodium au 1/2, extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée et sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 92,5- 10 7,5, on obtient 516 mg de produit attendu (cristaux blancs).
F = 125-126°C.

ANALYSES :

M.A.	% calculés	trouvés
C	55,89	56,0
15 H	3,86	3,8
F	15,60	15,9
N	11,50	11,7
I.R. CHCl ₃ (cm ⁻¹)		
OH	3608	
20 C≡N	2230	
>=O	1783-1726	
Aromatiques	1616-1575-1505	

EXEMPLE 9 : 4-[2,4-dioxo-1-(4-hydroxybutyl)-1,3-diazaspiro-[4.5]decan-3-yl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

25 STADE 1 : 1-amino-cyclohexanecarbonitrile

On introduit 1,23 g de cyanure de sodium, 1,58 g de chlorure d'ammonium et 8 ml d'hydroxyde d'ammonium, porte à 0°C et ajoute 2,1 g de cyclohexanone. On laisse revenir à température ambiante sous agitation pendant 18 heures, dilue 30 dans un peu d'eau et décante. La phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène, les phase organiques sont réunies, lavées à l'eau salée, séchées, filtrées et concentrées. On obtient ainsi 2,38 g de produit attendu (huile incolore).

ANALYSES :

35 I.R. CHCl ₃ (cm ⁻¹)	
NH ₂	3380-3315
CN	2225

STADE 2 : 4-[2-imino-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-

(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 3,75 ml d'une solution 1,2-dichloroéthanique à 18 % du produit de la préparation 1, ajoute 10 ml de dichloroéthane sec, 0,22 ml de triéthylamine, amène à -30°C, 5 ajoute 558 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 2 ml de dichloroéthane et laisse à température ambiante pendant 18 heures. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 8-2, on obtient 1,10 g de produit attendu (solide blanc).

10 ANALYSES :

I.R. (cm⁻¹)

OH/NH 3370-3290

CN 2240

C=O 1743

15 C=N 1678

Aromatiques 1615-1606-1572-1542-1508

STADE 3 : 4-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro(4.5)decan-3-yl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 1,10 g du produit obtenu au stade 2 ci-
20 dessus, 3 ml d'acide chlorhydrique 6N, 8 ml d'éthanol, porte au reflux pendant une heure, refroidit à température ambiante, neutralise par addition d'hydrogénocarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées, filtrées et concen-
25 trées. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 9-1, puis recristallisation dans l'isopropanol, on obtient 470 mg de produit attendu (solide blanc). F = 187°C.

ANALYSES :

30 M.A. % calculés trouvés

C 57,0 56,8

H 4,15 4,0

N 12,50 12,5

F 16,9 16,8

35 I.R. CHCl₃ (cm⁻¹)

NH 3450

CN 2235

C=O 1787-1727

Aromatiques 1617-1575-1505

STADE 4 : 4-[2,4-dioxo-1-(4-hydroxybutyl)-1,3-diazaspiro-[4.5]decan-3-yl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 28 mg d'hydruure de sodium à 50 % et 3 ml de diméthylformamide, agite à température ambiante pendant 5 minutes, ajoute 170 mg du produit obtenu au stade 3 ci-dessus et laisse sous agitation pendant 20 minutes jusqu'à fin de dégagement d'hydrogène. On ajoute alors 202 mg de O-triméthylsilyl-, 4-iodo-, n-butanol et laisse sous agitation pendant 2 heures. On hydrolyse par du chlorure d'ammonium saturé et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées, filtrées et concentrées. On solubilise dans 10 ml de méthanol et ajoute 0,5 ml d'acide chlorhydrique 2N. Après 5 minutes d'agitation, on neutralise par addition d'hydrogénocarbonate de sodium saturé et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées, filtrées et concentrées. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétone : 9-1, on obtient 158 mg de produit attendu (solide blanc).

F = 145°C.

ANALYSES :

M.A.	% calculés	trouvés
C	58,8	58,8
25 H	5,4	5,2
F	13,9	13,6
N	10,3	10,1
I.R. CHCl ₃ (cm ⁻¹)		
OH	3626	
30 CN	2236	
C=O	1772-1719	
Aromatiques	1615-1575-1505.	

EXEMPLE 10 :

On a préparé des comprimés ayant la composition suivante:

- Produit de l'exemple 6 100 mg
 - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 300 mg
- (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de

magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

5 1) Etude de l'affinité des produits de l'invention pour le récepteur androgène

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 180-200 g, castrés de 24 heures, sont sacrifiés, les prostates prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un potter verre-verre, dans
10 une solution tamponnée (Tris 10mM, saccharose 0,25M, PMSF (phénylméthanesulfonylfluoride) 0,1mM, Molybdate de sodium 20mM, HCl pH 7,4 ; auxquels on ajoute extemporanément 2mM de DTT (DL dithiothreitol), à raison de 1 g de tissu pour 8 ml de tampon.

15 L'homogénat est ensuite ultracentrifugé à 0°C, 30 minutes à 209 000 g. Des aliquotes du surnageant obtenu (=cytosol), sont incubées 30 minutes et 24 heures à 0°C, avec une concentration constante (T) de Testostérone tritiée et en présence de concentrations croissantes (0 à $2500 \cdot 10^{-9}M$), soit
20 de testostérone froide, soit des produits à tester. La concentration de Testostérone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la méthode d'adsorption au charbon-dextran.

Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL).

25 On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée B/T en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et B/T en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé. On détermine la droite d'équation $I_{50} = (B/T_{max} +$
30 $B/T_{min}) / 2$.

B/T max= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

B/T min= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un
35 grand excès d'hormone froide ($2500 \cdot 10^{-9}M$).

Les intersections de la droite I_{50} et des courbes, permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui

inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur. L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminé par l'équation $ARL=100 (CH)/(CX)$.

On obtient les résultats suivants exprimés en ARL.

5 Produit de référence (Testostérone) : 100

TABLEAU 1

	Produit de l'exemple	ARL : Incubation 24 heures
10	1	42
	3	43

2) Détermination de l'effet de réduction sur la glande costo-
15 vertébrale du hamster

L'activité locale (topique) d'un antiandrogène se détermine par la réduction qu'il entraîne de la surface de la glande costovertébrale du hamster (ci-après G.C.V.), organe androgénodépendant se situant sur les flancs de l'animal.

20 Les animaux sont des hamsters mâles pesant environ 140 g, âgés de 14 semaines provenant de l'élevage Charles River (USA), ils sont maintenus en photopériode longue (16 h de lumière, 8 h d'obscurité). Les animaux sont traités tous les jours, exception faite du week-end, pendant 3 semaines
25 (14 administrations). Le produit à tester est appliqué, par voie topique, sur la G.C.V. droite, la gauche servant de témoin. La surface de la glande étant préalablement rasée. Les animaux sont sacrifiés par saignée carotidienne 24 h après le dernier traitement. Les G.C.V. sont prélevées,
30 mesurées et pesées. L'activité locale d'un produit est déterminée par le % de diminution de la surface de la G.C.V. qu'il induit comparativement au 1er jour de l'expérience et comparativement aux animaux traités par le solvant seul.

TABLEAU 2

5	Produit de l'exemple	% réduction GCV à 3 µg/jour
	1	-32
	3	-33
	9	-25

3) Détermination de l'effet de réduction du poids de la prostate chez le rat mâle entier

L'activité systémique d'un antiandrogène est déterminée par la réduction du poids de la prostate qu'il entraîne chez un animal entier.

Les animaux utilisés sont des rats mâles de souche Sprague Dawley pesant environ 200 g, âgés de 7 semaines, provenant de l'élevage Iffa Credo (France). L'expérience se déroule sur deux semaines, exception faite du week-end.

Le produit peut être administré par voie orale, sous-cutanée ou percutanée.

Les solvants utilisés sont alors :
par voie orale : solution aqueuse 0,5 % de méthylcellulose sous un volume de 5 ml/kg,
par voie sous-cutanée : huile de germe de maïs 10 % d'éthanol sous un volume de 0,2 ml/kg,
et par voie percutanée : éthanol sous un volume de 50 µl sur la peau préalablement rasée.

Le traitement s'effectue du jour 0 au jour 4 puis (après le week-end) du jour 7 au jour 10. Les animaux sont sacrifiés le lendemain du dernier traitement par saignée carotidienne, les prostates sont prélevées et fixées dans de l'eau déminéralisée contenant 10 % de formol pendant 72 h. Elles sont ensuite disséquées et pesées. Le sang est prélevé afin de déterminer, par dosage radioimmunologique, le taux de testostérone sérique. L'activité antiandrogénique du produit est exprimée en % de réduction du poids des prostates et en % de variation des taux de testostérone comparativement aux animaux traités par le solvant seul.

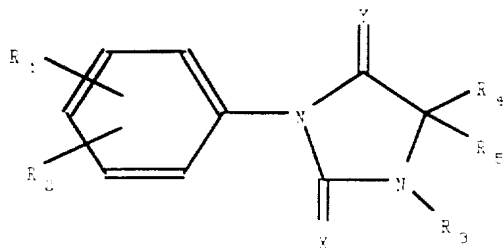
TABLEAU 3

5	Produit de l'exemple	% réduction du poids de prostate à 3 mg/kg P.O.
	1	-27
	3	-20
	8	-35

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :

5



(I)

10

dans laquelle :

R₁ et R₂, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux cyano, nitro, trifluorométhyle et les atomes d'halogène,

15 R₃ représente un radical aryle, arylalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 10 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano, hydroxyle, alcoxy, carboxy, acyle et acyloxy, 20 dans lesquels, le cas échéant, les radicaux alkyle, alcoxy et acyle sont linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 10 atomes de carbone, le radical carboxy est libre, salifié, estérifié ou amidifié et le radical hydroxy est libre, estérifié, éthérifié ou protégé,

25 R₄ et R₅ identiques ou différents, représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclique constitué de 3 à 7 chaînons et renfermant 30 éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

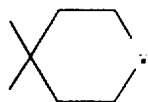
35 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

desdits produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent tous deux un atome de chlore, ou bien
5 identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux cyano, nitro et trifluorométhyle,
 R_3 représente un radical phényle, pyridyle, phénylalkyle, pyridylalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuel-
10 lement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano, hydroxyle, alcoxy, acyle et acyloxy, dans lesquels, le cas échéant, les radicaux acyle et alcoxy sont linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et le radical hydroxyle est
15 libre, estérifié ou protégé,
 R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un radical méthyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, dioxane ou un

20 radical



dans lequel W représente un atome d'oxygène, de soufre ou le radical -NH,

X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

- 25 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

30 3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2, dans laquelle :

R_1 et R_2 représentent un radical cyano et un radical trifluorométhyle,

R_3 représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle,

linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical cyano et le radical hydroxyle libre, estérifié ou protégé,

5 R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent un radical méthyle éventuellement substitué par un atome de fluor, ou forment avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical cyclohexyle

X et Y représentent un atome d'oxygène,

10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

15 4) Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 3, dont les noms suivent :

- 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(2-fluoroéthyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

20 - 4-(2,5-dioxo-4,4-bis(fluorométhyl)-3-éthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

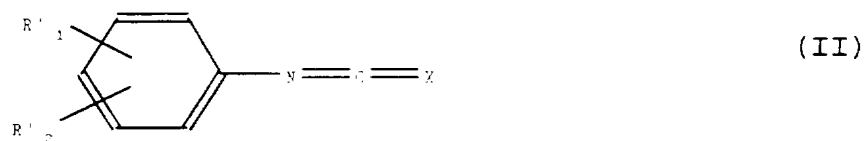
- 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

- 4-(3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

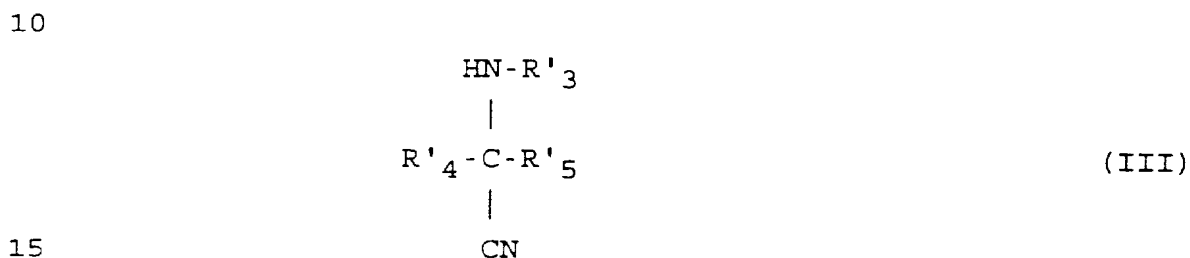
25 - 4-[2,4-dioxo-1-(4-hydroxybutyl)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
30 desdits produits de formule (I).

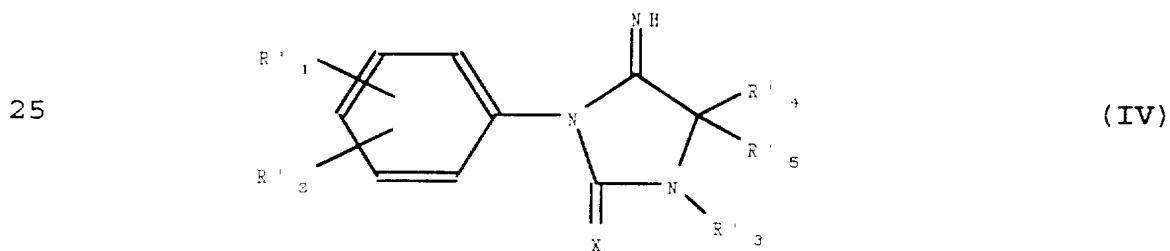
5) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de
35 formule (II) :



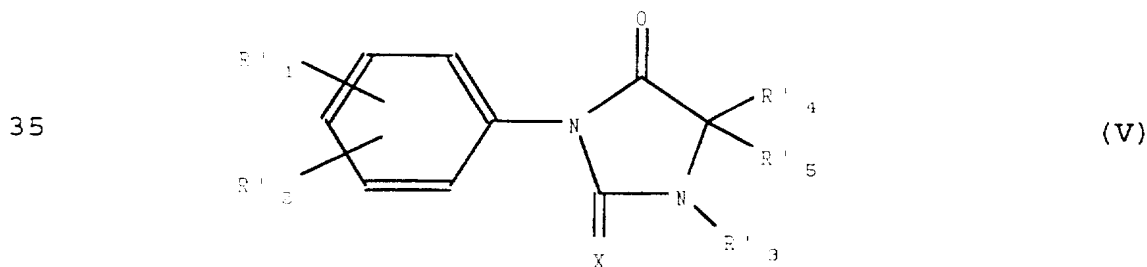
5 dans laquelle R'_1 et R'_2 ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour R_1 et R_2 , dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et X a la signification indiquée à la revendication 1, avec un produit de formule (III) :



dans laquelle R'_3 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour R_3 , R_4 et R_5 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont
 20 éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (IV) :



dans laquelle X , R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus,
 30 que l'on transforme en un produit de formule (V) :



- dans laquelle X, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus,
- produits de formules (IV) et (V) que, si nécessaire ou si désiré, pour obtenir des produits de formule (I) telle que
- 5 définie à la revendication 1, l'on peut soumettre à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) le cas échéant transformation du groupement >C=S que peut représenter >C=X en groupement >C=O,
 - 10 b) action sur les produits de formule (V) dans laquelle R'₃ représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule Hal-R"₃ dans laquelle R"₃ a les valeurs indiquées à la revendication 1 pour R₃, à l'exception de la valeur hydrogène, et dans lesquelles les éventuelles réactions réactives sont
 - 15 éventuellement protégées, et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir les produits correspondants, dans lesquels R'₃ est remplacé par R"₃,
 - c) libération du radical OH que peut ou peuvent porter l'un ou les deux de R'₄ et R'₅ et/ou R'₃,
 - 20 d) estérification ou transformation du radical OH en radical halogène,
 - e) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs,
 - f) le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,
 - 25 g) réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 30 6) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telles que définies aux revendications 1 à 4, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et
- 35 organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I).
- 7) A titre de médicaments, les produits suivants :
- 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(2-fluoroéthyl)-1-

- imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 4-(2,5-dioxo-4,4-bis(fluorométhyl)-3-éthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
 - 4-(4,4-bis(fluorométhyl)-2,5-dioxo-3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
 - 4-(3-(4-hydroxy-2-butyn-1-yl)-4,4-diméthyl-2,5-dione-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
 - 4-[2,4-dioxo-1-(4-hydroxybutyl)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de
- 15 formule (I).
- 8) Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 6 et 7.
- 9) A titre de produits industriels nouveaux, les produits
- 20 de formules (IV) et (V) telles que définies à la revendication 5 et notamment les produits de formule (V) dans lesquels R_4 et R_5 représentent un radical alkyle substitué par un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé.
- 25 10) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 4, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que de l'hypertrophie bénigne de la prostate, seul ou en association
- 30 avec des analogues de la LHRH, au traitement d'affections cutanées tel que l'acné, l'hyperséborrhée, l'alopécie ou l'hirsutisme ou en diagnostic en imagerie médicale.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/FR 96/01846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D233/76 C07D233/72 C07D235/02 C07D233/78 C07D405/12
A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 18794 A (ROUSSEL UCLAF ;CLAUSSNER ANDRE (FR); GOUBET FRANCOIS (FR); TEUTSCH) 13 July 1995 * examples; in particular example 33 *	1-10
X	FR 2 693 461 A (ROUSSEL UCLAF) 14 January 1994 see examples	1-3,5,6, 8-10
X	EP 0 494 819 A (ROUSSEL UCLAF) 15 July 1992 cited in the application see examples	1-3,5,6, 8-10
X	EP 0 578 516 A (ROUSSEL UCLAF) 12 January 1994 see examples	1-3,5,6, 8-10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 1997

Date of mailing of the international search report

0 3. 03. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/FR 96/01846

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 0 704 448 A (ROUSSEL UCLAF) 3 April 1996 see examples -----	1,2,6, 8-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/01846

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9518794	13-07-95	FR-A- 2715402	28-07-95
		FR-A- 2724169	08-03-96
		AU-A- 1457395	01-08-95
		CA-A- 2180379	13-07-95
		EP-A- 0738263	23-10-96
		FI-A- 962754	04-07-96
		ZA-A- 9500057	05-01-96

FR-A-2693461	14-01-94	AU-A- 3987693	13-01-94
		CA-A- 2097248	09-01-94
		CN-A- 1081182	26-01-94
		EP-A- 0580459	26-01-94
		HU-A- 64527	28-01-94
		HU-A- 9500325	28-09-95
		JP-A- 6073017	15-03-94
		US-A- 5411981	02-05-95
ZA-A- 9303786	30-05-94		

EP-A-0494819	15-07-92	FR-A- 2671348	10-07-92
		AT-T- 140218	15-07-96
		AU-B- 648376	21-04-94
		AU-A- 1010692	16-07-92
		CA-A- 2059052	10-07-92
		CN-A- 1063102	29-07-92
		DE-D- 69212007	14-08-96
		DE-T- 69212007	09-01-97
		ES-T- 2089425	01-10-96
		HU-A- 9500325	28-09-95
		JP-A- 4308579	30-10-92
		US-A- 5411981	02-05-95

EP-A-0578516	12-01-94	FR-A- 2694290	04-02-94
		CA-A- 2097247	09-01-94
		JP-A- 7291939	07-11-95
		US-A- 5434176	18-07-95
		US-A- 5589497	31-12-96
		US-A- 5556983	17-09-96

EP-A-0704448	03-04-96	FR-A- 2725206	05-04-96
		AU-A- 3292195	18-04-96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/01846

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0704448		BR-A- 9504205	06-08-96
		CA-A- 2159425	30-03-96
		CN-A- 1127753	31-07-96
		FI-A- 954612	30-03-96
		HU-A- 72748	28-05-96
		JP-A- 8099977	16-04-96

De Internationale No
PCT/FR 96/01846

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6	C07D233/76	C07D233/72	C07D235/02	C07D233/78	C07D405/12
	A61K31/415				

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

CIB 6 C07D

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 18794 A (ROUSSEL UCLAF ;CLAUSSNER ANDRE (FR); GOUBET FRANCOIS (FR); TEUTSCH) 13 Juillet 1995 * exemples; en particulier exemple 33 *	1-10

X	FR 2 693 461 A (ROUSSEL UCLAF) 14 Janvier 1994 voir exemples	1-3,5,6, 8-10

X	EP 0 494 819 A (ROUSSEL UCLAF) 15 Juillet 1992 cité dans la demande voir exemples	1-3,5,6, 8-10

X	EP 0 578 516 A (ROUSSEL UCLAF) 12 Janvier 1994 voir exemples	1-3,5,6, 8-10

	-/--	

☒☒

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

* & " document qui fait partie de la même famille de brevets

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

0 3. 03. 97

Fonctionnaire autorisé

Fink, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 96/01846

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	EP 0 704 448 A (ROUSSEL UCLAF) 3 Avril 1996 voir exemples -----	1,2,6, 8-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. de Internationale No

PCT/FR 96/01846

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication		
WO-A-9518794	13-07-95	FR-A- 2715402	28-07-95		
		FR-A- 2724169	08-03-96		
		AU-A- 1457395	01-08-95		
		CA-A- 2180379	13-07-95		
		EP-A- 0738263	23-10-96		
		FI-A- 962754	04-07-96		
		ZA-A- 9500057	05-01-96		

FR-A-2693461	14-01-94	AU-A- 3987693	13-01-94		
		CA-A- 2097248	09-01-94		
		CN-A- 1081182	26-01-94		
		EP-A- 0580459	26-01-94		
		HU-A- 64527	28-01-94		
		HU-A- 9500325	28-09-95		
		JP-A- 6073017	15-03-94		
		US-A- 5411981	02-05-95		
		ZA-A- 9303786	30-05-94		

EP-A-0494819	15-07-92	FR-A- 2671348	10-07-92		
		AT-T- 140218	15-07-96		
		AU-B- 648376	21-04-94		
		AU-A- 1010692	16-07-92		
		CA-A- 2059052	10-07-92		
		CN-A- 1063102	29-07-92		
		DE-D- 69212007	14-08-96		
		DE-T- 69212007	09-01-97		
		ES-T- 2089425	01-10-96		
		HU-A- 9500325	28-09-95		
		JP-A- 4308579	30-10-92		
		US-A- 5411981	02-05-95		

		EP-A-0578516	12-01-94	FR-A- 2694290	04-02-94
CA-A- 2097247	09-01-94				
JP-A- 7291939	07-11-95				
US-A- 5434176	18-07-95				
US-A- 5589497	31-12-96				
US-A- 5556983	17-09-96				

EP-A-0704448	03-04-96	FR-A- 2725206	05-04-96		
		AU-A- 3292195	18-04-96		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De le Internationale No

PCT/FR 96/01846

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0704448		BR-A- 9504205	06-08-96
		CA-A- 2159425	30-03-96
		CN-A- 1127753	31-07-96
		FI-A- 954612	30-03-96
		HU-A- 72748	28-05-96
		JP-A- 8099977	16-04-96
